

**LA CHLORPROMAZINE
DANS LE CHOC TRAUMATIQUE
ET L'HYPOTHERMIE EXPÉRIMENTALE**

**Travail de l'Institut de Physiologie
de la Faculté de Médecine
(Professeur H. HERMANN)**

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 décembre 1955
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Maurice TANCHE

Attaché au Centre National de la Recherche Scientifique.

Né le 14 Février 1923, à Saint-Mandé (Seine)

LYON
IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, Avenue Félix-Faure

1955

LA CHLORPROMAZINE
DANS LE CHOC TRAUMATIQUE
ET L'HYPOTHERMIE EXPÉRIMENTALE

**LA CHLORPROMAZINE
DANS LE CHOC TRAUMATIQUE
ET L'HYPOTHERMIE EXPÉRIMENTALE**

**Travail de l'Institut de Physiologie
de la Faculté de Médecine
(Professeur H. HERMANN)**

T H È S E

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 décembre 1955
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Maurice TANCHE

Attaché au Centre National de la Recherche Scientifique.

Né le 14 février 1923, à Saint-Mandé (Seine)

LYON
IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, Avenue Félix-Faure

1955

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, LÉPINE, SAVY TRILLAT,,
LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN.

PROFESSEURS

Clinique médicale A	MM. FROMENT.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A	SANTY.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SÉDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Clinique stomatologique	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM.
Clinique oto-rhino-laryngologie	MAYOUX.
Physiologie	HERMANN.
Anatomie pathologique	J.-F. MARTIN.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	PONTIUS (détaché à Beyrouth).
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	DELORE.
Anatomie	GABRIELLE.
Pathologie interne	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY.
Histologie	NOEL.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.
Médecine du travail	BOURRET.
Thérapeutique	LEV RAT.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Pharmacie et pharmacologie	DREVON.
Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.
Physique biologique	BERGER.

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

Parasitologie	MM. ROMAN.	Pharmacie galénique et matière médicale	DORCHE.
Parasitologie	COUDERT.	Anatomie	DUROUX.
Physiologie	CIER J.-F.	Pharmacie et pharmacologie	CIER A.
Physiologie	CHATONNET.	Hygiène	BENAZET.
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL R.	Anatomie pathologique	FEROLDI.
Bactériologie	BERTOYE A.	Chimie organique et toxicologie	PERROT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale	MM. GALY.	Ophtalmologie	MM. PAUFIQUE.
Pathologie médicale	GONIN.	Obstétrique	MAGNIN.
Pathologie médicale	GUINET.	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	PONT.	Obstétrique	BURTHAULT.
Pathologie médicale	VIGNON.	Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.
Pathologie médicale	REVOL.	Dermato-vénéréologie	THIERS.
Pathologie médicale	TRAEGER.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale	MANSUY.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale	DARGENT.	Orthopédie	MARION J.
Pathologie chirurgicale	GUILET.	Stomatologie	FREIDEL.
Pathologie chirurgicale	MARION Pierre	Électro-radiologie	PAPILLON.
Pathologie chirurgicale	MICHAUD.	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.
Pathologie chirurgicale	JAUBERT DE	Thérapeutique	BRÈTE.
Pathologie chirurgicale	BEAUJEU.	Maladies infectieuses	MOUNET.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT.		

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale	COLIN.
-----------------------	--------

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉ

Histologie	DUMONT Louis
Physique biologique	MORET.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HERMANN, *président*; JOURDAN, CIER J. F., CHATONNET, *assesseurs*.



Dédié

A MA FEMME

Que ce travail arrive à estomper le souvenir des mauvais jours pendant lesquels nous avons peiné. Qu'il lui soit un gage de mon amour et qu'il récompense son dévouement et ses sacrifices.

A MES ENFANTS

Qu'ils voient dans cet ouvrage le résultat de la persévérance.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

Leur affection et leur aide me furent souvent un précieux réconfort. Qu'ils trouvent, ici, un témoignage de ma gratitude.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

A ANDRÉ LEROY MON AMI D'ENFANCE.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE DOYEN HENRI HERMANN,
Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon,
Membre Correspondant de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre 1914-1918.

A NOS JUGES :

NOTRE MAÎTRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR F. JOURDAN,
Professeur de Pharmacodynamie à la Faculté de Médecine de Lyon,
Directeur de l'Institut de Recherches Cardiológicas de Royat.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-F. CIER,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHATONNET.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BUGNARD
Directeur de l'Institut National d'Hygiène.

En hommage respectueux et reconnaissant pour
l'aide que, par l'intermédiaire de l'Institut National
d'Hygiène, il nous a apporté dans l'exécution de ce
travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. LEMARCHANDS

*Chef des Travaux Pratiques de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lyon.*

Il a été pour nous plus qu'un camarade, un ami.
Son dévouement nous a souvent touché. Puisse
l'avenir nous permettre de passer encore de longues
heures côte à côte.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VIAL,

*Assistant au Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Lyon.*

Il nous a souvent réconforté, nous a toujours
témoigné une bienveillance que nous n'oublierons
pas. Qu'il en soit, ici, remercié.

A TOUS MES CAMARADES DU LABORATOIRE

A TOUS MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE PIGEAUD.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAGNIN,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. MATHIEU.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. BOUCHARD ET SA FAMILLE.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAYAN.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FEÏT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. DELEUZE.

Depuis notre entrée au Laboratoire de Physiologie, notre Maître, M. le Doyen H. HERMANN, n'a cessé de nous témoigner une bienveillance que nous n'avions pas toujours méritée. Sa bonté, sa compréhension, nous ont beaucoup aidé et permis d'achever nos études. Vivre au Laboratoire à ses côtés, travailler sous sa direction est un privilège dont nous apprécions la rareté. A ce contact quotidien, nous avons appris le sens réel de la recherche, mesuré les difficultés de l'expérimentation, compris la nécessité d'une interprétation objective et exacte des résultats. Une vaste culture, une érudition scientifique immense, une sympathie constante envers ceux qui lui sont proches, ont fait notre admiration et suscité notre respect. Nous le remercions de nous avoir confié ce travail en formant le vœu qu'il ne s'en repente pas.

M. le Professeur de Pharmacodynamie, F. JOURDAN, nous a aidé de ses précieux conseils et de sa bienveillante influence. C'est sa mansuétude que nous invoquons pour que ce travail trouve grâce devant l'expérimentateur qui a consacré au fond de ce sujet plusieurs années de sa vie.

M. le Professeur Agrégé J.-F. CIER, nous a introduit au Laboratoire, y a guidé nos premiers pas. Sa part est grande dans ce travail où il a généreusement apporté les qualités d'exposition qui nous manquent. Son esprit analytique clair et précis a rectifié bien de nos erreurs. Au cours des années difficiles, son appui constant nous fut précieux. Nous lui exprimons toute notre gratitude.

M. le Professeur Agrégé, J. CHATONNET, nous a rendu familiers les problèmes de thermo-régulation où sa compétence est bien connue. A des qualités de chercheur, modeste et opiniâtre, il joint une grande délicatesse et une immense bonté. Son prompt réconfort a atténué nos échecs. Une grande partie de cet ouvrage est son œuvre. Il n'y a ménagé ni sa peine, ni son temps, nous ne saurons jamais assez l'en remercier.

PREMIÈRE PARTIE

**LA CHLORPROMAZINE
DANS LE CHOC TRAUMATIQUE**

La Chlorpromazine ou 4560 R. P. est le
Chlorhydrate de chloro - 3 (diméthylamino - 3' propyl) - 10 - phénothiazine

Nom déposé : LARGACTIL

INTRODUCTION

On sait que la technique de choc traumatique, mise au point par notre maître M. le Doyen HERMANN et par le Pr JORDAN (30), permet de réaliser des traumatismes dans des conditions toujours identiques et d'observer le déroulement du choc qui en résulte. Les diverses phases ont été étudiées et codifiées par nos prédécesseurs au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Lyon (21, 26, 45, 46, 49, 51).

Rappelons qu'il s'agit, sur un chien anesthésié, du broyage des masses musculaires des deux pattes postérieures, chaque muscle dénudé étant broyé séparément, en prenant bien soin qu'aucune hémorragie ou fracture ne se produise afin que leurs conséquences propres ne viennent troubler les différentes phases du choc traumatique expérimental ainsi réalisé. Trois périodes bien caractéristiques ont pu être distinguées :

1^o *Période Primaire*. D'origine nerveuse, au cours de laquelle les centres sont inhibés par les incitations nociceptives issues des foyers contus, la pression artérielle accusant une chute plus ou moins brutale, la fréquence cardiaque une augmentation importante, pendant que la réactivité des vaisseaux aux facteurs humoraux de la vaso-motricité demeure pratiquement inchangée.

2^o *Période de Stabilisation*. — Durant laquelle la pression artérielle se maintient en plateau ou a tendance à remonter sans atteindre jamais son niveau initial, le pouls restant accéléré et la respiration devenant souvent périodique.

3^o *Période Secondaire*. — D'origine toxique ou la pression baisse progressivement pour aboutir à une valeur nulle, le pouls

devenant de plus en plus petit, se ralentissant comme la respiration qui devient superficielle et finit par s'arrêter. Pendant cette phase, la réactivité des vaisseaux diminue régulièrement et disparaît même complètement à la période terminale.

Ces trois périodes présentent un point commun, signalé d'ailleurs par tous les auteurs, la baisse de la température centrale du début du choc à la mort lorsque l'animal est abandonné à lui-même sur la table d'expérience à la température du laboratoire.

La mort, qui se produit par arrêt respiratoire, survient dans des délais variables mais n'excédant jamais 18 heures. Sur la centaine de chocs traumatiques qui ont été pratiqués dans ces conditions par nos prédécesseurs, nous avons pu calculer une moyenne de survie d'environ 8 heures.

Les conclusions expérimentales obtenues avec cette technique montrent que ce choc est semblable à l'état présenté par certains blessés, syndrome décrit par BYWATERS sous le nom de *Crush Injury*.

* * *

A l'aide de cette technique dont les protocoles sont donc bien connus, nous nous sommes proposés de faire l'épreuve des méthodes prophylactiques ou thérapeutiques des états de choc, préconisées par LABORIT et ses collaborateurs sous le nom d'hibernation artificielle.

On sait que cette dénomination a été elle-même l'objet de discussions de la part des physiologistes (KAYSER et HIEBEL) (40). Ils se sont refusés à assimiler l'hypothermie expérimentale profonde au sommeil hibernant et le terme d'hypothermie contrôlée leur semble préférable. Mais, en dehors de toute discussion de terminologie, rappelons que dans l'esprit de LABORIT et de ses collaborateurs (41), l'hibernation artificielle est une méthode thérapeutique destinée à supprimer les réactions physiologiques déclanchées dans l'organisme par toute agression.

Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de faire une analyse critique détaillée de la conception originelle de l'auteur, ni

d'étudier l'évolution des connaissances et des idées sur les indications et la réalisation de l'hypothermie contrôlée. De très nombreuses publications ont été, en effet, ces dernières années consacrées à l'« hibernation artificielle » par LABORIT et ses collaborateurs, ses disciples et même ses détracteurs.

L'idée directrice est la nocivité des réactions par lesquelles l'organisme conserve son « homéostasie » lorsque cet état d'équilibre a été rompu par une agression grave et le maintien des constantes biologiques à leur valeur normale, risque, selon LABORIT (41), de mettre en danger la vie même de l'individu. Ces réactions, qui peuvent donc être néfastes, il y a intérêt à les supprimer et le terme d'hibernation artificielle est né d'une comparaison : puisque les animaux hibernants, au lieu de lutter contre le froid, se laissent passivement refroidir et entrent en léthargie dans l'attente d'une température plus clémente, il faut permettre à l'organisme d'agir de même vis-à-vis de n'importe quelle agression, en bloquant essentiellement par des moyens pharmacodynamiques, les mécanismes régulateurs nerveux et endocriniens qui entrent en jeu lorsqu'est rompu, pour une cause quelconque, l'état d'équilibre biologique.

C'est dans ce but que fut préconisée par HUGUENARD et LABORIT (44) l'association médicamenteuse qu'ils dénommèrent « cocktail lytique », et dans laquelle entrent : la chlorpromazine, la prométhazine, le piridosal¹. Les propriétés pharmacodynamiques attribuées à ces trois drogues par LABORIT et HUGUENARD justifient leur association. En effet, le 4560 R. P ou chlorpromazine est l'élément de base du cocktail en raison de ses propriétés anti-choc, hypométabolisantes, ganglioplégiques² et adrénolytiques³. Ces deux derniers effets s'opposent

¹ L'hydergine a dernièrement remplacé le 4560 R. P. dans le « cocktail lytique » préconisé par HUGUENARD (32).

² L'action ganglioplégique de la chlorpromazine a été niée par de très nombreux auteurs (JOURDAN (35), DECOURT (15), REUSE (57) etc.) et n'est d'ailleurs généralement plus admise actuellement.

³ Il y a lieu de noter que le 4560 R. P. n'est qu'un médiocre adrénolytique et que ses effets adrénalino inverseurs sont très inconstants. Il n'est pas noradrénolytique.

à l'apparition de la vaso-constriction réactionnelle et celle-ci serait facteur d'anoxie et en conséquence de choc. La prométhazine (3277 R. P.) est une drogue anti-histaminique. Elle empêcherait de ce fait la dilatation capillaire et la stase périphérique qui en résulte, responsable elle-même du collapsus circulatoire. Enfin le piridosal, en tant que déprimeur central, supprime les effets des réflexes nociceptifs prenant origine dans les territoires de l'organisme soumis à l'agression.

Secondairement à cette « lyse pharmacodynamique » des réactions végétatives déclanchées par toute agression, LABORIT (42) a pensé renforcer ces effets lytiques par la mise en veilleuse de tout l'organisme en y associant l'hypothermie. Celle-ci devient facile à établir grâce aux actions pharmacodynamiques du « cocktail ». Elle permet de réaliser un état de vie ralentie, économique pour les tissus et pour la totalité de l'organisme.

Le rôle de l'hypothermie, en tant que facteur de défense et de protection vis-à-vis de nombreux agents est d'ailleurs connu depuis longtemps. Il résulte de l'application de la loi de VANT' HOFF-ARRHÉNIUS d'après laquelle la vitesse d'une réaction chimique est doublée quand la température s'élève de 10°. Dans ces conditions, si les mécanismes thermorégulateurs ne peuvent être mis en jeu, tout abaissement de la température centrale entraîne une diminution importante des activités métaboliques de l'organisme et en conséquence des dépenses et des besoins, réalisant, si l'hypothermie est suffisante une véritable mise en veilleuse ; ainsi s'explique la résistance à l'asphyxie et à l'anoxie (GIAJA, FLACKE et collaborateurs (22, 18), à l'intoxication oxycarbonée (NICLOUX) (50), à l'intoxication urémique (GIAJA) (22), au choc insulinique (CASSIDY et collaborateurs (6), à l'hémorragie (GIAJA) (22) qui a été signalée chez l'animal refroidi.

*
* * *

Bien que le principe de la nocivité des réactions physiologiques déclanchées dans un organisme sain par toute agression, soit en lui-même passable de multiples objections, nous nous sommes proposés dans ce travail, de vérifier la part qui revient

aux seuls agents pharmacodynamiques et celle qui est le fait de l'hypothermie dans la protection d'un choc expérimental par broyage des masses musculaires du train postérieur selon la technique d'HERMANN et JOURDAN. L'effet protecteur, s'il existe, peut en effet relever plus spécialement de l'un ou l'autre des facteurs mis en jeu.

C'est dans un but d'analyse, qu'il nous a même paru raisonnable, avant d'employer l'association médicamenteuse du «cocktail», de le dissocier et d'étudier le rôle de ses différents composants pris isolément. On a en effet, souvent reproché à LABORIT et à ses collaborateurs l'association médicamenteuse qui constitue le «cocktail». (25) Trop de facteurs sont ainsi simultanément introduits, ce qui brouille les résultats et rend, en tout cas, leur interprétation extrêmement difficile. Étant donné que la chlorpromazine est généralement considérée comme la drogue douée d'une grande pluralité dans ses actions pharmacodynamiques et que, en particulier, il lui a été attribué une activité anti-choc (13), c'est tout d'abord à ce produit que nous nous sommes adressés. Son action vis-à-vis du déroulement du choc traumatique par broyage a été envisagée soit chez l'animal maintenu à température normale, soit sur le chien systématiquement refroidi. Il est ainsi possible de dissocier les effets protecteurs dus à une action spécifique de la drogue de ceux qui pourraient être attribués à une baisse de la température centrale.

Ce sont les résultats de ce premier groupe de recherches expérimentales qui nous ont conduit à étudier, dans la deuxième partie de ce travail, l'action de la chlorpromazine chez des animaux normaux ou anesthésiés soumis à différentes températures. Ceci devait permettre de préciser quelques-uns des effets métaboliques du 4560 R. P. et en particulier les mécanismes par lesquels il facilite la réalisation d'une hypothermie expérimentale contrôlée.

CHAPITRE PREMIER

LA CHLORPROMAZINE DANS LES ÉTATS DE CHOC

On ne saurait aborder dans ce chapitre l'étude de l'utilisation de la chlorpromazine dans les états de choc en clinique humaine. Ceux-ci sont difficilement comparables entre eux et le 4560 R. P., lorsqu'il est alors utilisé à des fins thérapeutiques, ne l'est jamais seul, mais toujours associé à d'autres méthodes et à d'autres agents médicamenteux.

Ne peuvent donc être retenus en tête de ce travail, qui est avant tout un travail expérimental, que les résultats apportés par l'expérimentation sur l'animal. Celle-ci permet en effet de réaliser des états de choc dans des conditions toujours aussi identiques que possible, et, par comparaison avec des lots d'animaux non traités, de juger de l'effet protecteur exercé par telle ou telle méthode ou par un agent pharmacodynamique déterminé.

C'est ainsi que les effets de la chlorpromazine ont été essayés sur divers types de choc expérimental qu'il s'agisse en particulier de choc hémorragique, traumatique ou toxique. Mais les résultats sont même ici d'analyse difficile. Bien souvent, en effet, une hypothermie contrôlée a été associée à la drogue et l'interprétation des faits observés devient extrêmement délicate par suite de l'intrication de plusieurs facteurs.

L'action protectrice du 4560 R. P. vis-à-vis du choc hémorragique réalisé chez le chien selon la technique de WIGGERS a été signalé par L. FOURNEL (19). Ce résultat a été obtenu chez des animaux chloralosés, non refroidis. Il a été retrouvé, mais à un degré moindre par JAULMES (34), qui, comparant successivement l'action du 4560 R. P., celle du froid et celle de l'héxaméthonium sans hypothermie avec celle de « l'hibernation artificielle » dans la prévention du choc hémorragique, classe ces effets par ordre d'efficacité décroissante : hibernation artificielle, hypothermie seule, chlorpromazine sans hypothermie et enfin héxaméthonium sans réfrigération. L'activité « anti choc » ainsi mise en évidence a été confirmée par les observations recueillies chez le rat ayant subi un choc traumatique selon la technique du tambour de NOBLE et COLLIP (13). L'action protectrice a été mise sur le compte des propriétés sympatholytiques de la chlorpromazine (19) et a été comparée aux résultats recueillis par WIGGERS, par REMINGTON et ses collaborateurs (63, 55, 56), mettant en évidence les effets protecteurs vis-à-vis du choc hémorragique d'un autre sympatholytique : la dibénamine¹ ; cette interprétation ne peut être admise sans réserves. On sait en effet que le médiateur chimique du mécanisme de la transmission nerveuse orthosympathique au niveau des organes effecteurs est représenté essentiellement par la noradrénaline (17). Or, les effets de celle-ci ne sont pratiquement pas altérés par la chlorpromazine. Aussi P. MARQUARDT, s'appuyant sur les travaux de HOLTZ (48), admet que le 4560 R. P (qui est un adrénolytique et non un sympatholytique) s'opposerait seulement aux réactions pathologiques, telle la réponse adrénalinique à l'agression, sans modifier les phénomènes physiologiques commandés par le système nerveux orthosympathique. Cette distinction dans les réactions est d'ailleurs elle-même artificielle et arbitraire. On sait en effet que la livraison d'hormone surrénale dans les circonstances critiques est constituée par un mélange d'adrénaline et de noradrénaline, que cette sécrétion accompagne généralement une mise en

¹ FREEMANN (N. E.), SCHAEFFER (S. A.), SCHECTER (A. E.) et HOLLING (H. E.) auraient montré la résistance au choc du chien sympathectomisé (20).

jeu intensifiée de l'innervation végétative orthosympathique et que, en conséquence les effets ne sauraient être supprimés par la chlorpromazine.

On peut encore rapprocher de ces données expérimentales démontrant l'action favorable du 4560 R. P. sur le déroulement des états de choc, l'effet protecteur de la drogue sur les syndromes d'irritation nerveuse expérimentale et sur certains états toxiques. Si les recherches de BENELLI, ROUGIER et GEYER (1), montrent que le 4560 R. P. ne protège que *modérément* le lapin contre les lésions secondaires à l'irritation de l'adventice de l'aorte abdominale causée par injection d'huile de croton, celles de POCIDALO et TARDIEU (52), sont plus favorables. La chlorpromazine utilisée seule et sans hypothermie, prévient en effet les accident vasculaires généralement mortels qui suivent l'injection dans le tronc cérébral de substances irritantes comme le cantharidate de potassium, la crisalbine, l'huile de croton, le sulfarsénobenzol. Ces auteurs rapprochent une telle prévention de celle observée par REILLY et TOURNIER (54), sur l'intoxication typhique expérimentale de la souris et attribuent les effets protecteurs de la chlorpromazine à ses propriétés adrénolytiques et surtout dépressives centrales, en particulier sur la substance réticulée du tronc cérébral.

Bien que nous nous soyons dans cette étude limités strictement aux recherches ne faisant état que des effets de la chlorpromazine employée seule, sans autre association médicamenteuse et sans hypothermie, on peut cependant citer les faits apportés par CAHN (5), et ses collaborateurs dans l'étude statistique de la protection apportée, chez le rat, par une hibernation artificielle vis-à-vis d'un choc standard. Celui-ci est réalisé par l'infarctus intestinal consécutif à la ligature de la veine mésentérique supérieure. Non seulement la survie a été plus courte chez les animaux témoins, mais, parmi les animaux hibernés, ceux ayant reçu un mélange médicamenteux constitué par l'association 4560 R. P. — Prométhazine — Uréthane ont survécu généralement plus longtemps que ceux ayant été traités par le mélange Hydergine — Prométhazine — Uréthane. Bien que la multiplication des facteurs mis en jeu

rende les comparaisons difficiles, la chlorpromazine semble donc, par elle-même, avoir eu des effets protecteurs supérieurs à ceux de l'hydergine.

On ne saurait rapporter ici toutes les recherches expérimentales favorables à l'hibernation artificielle dans la prophylaxie et la thérapeutique des états de choc. Elle font en effet appel à des associations médicamenteuses diverses, dans lesquels le 4560 R. P. n'est pas toujours employé ou n'est qu'un élément parmi d'autres souvent nombreux. En particulier, l'hypothermie qui y est le plus souvent associée, réalise par ses effets métaboliques propres un état qui, à lui seul, suffirait souvent à expliquer de tels effets bénéfiques.

Aussi, c'est afin d'essayer de dissocier la part de ces différents facteurs que nous avons entrepris et rapportons dans cette thèse l'étude des effets, sur le déroulement du choc traumatique expérimental, de la chlorpromazine utilisée seule, soit à titre prophylactique, soit à titre curatif sur un choc établi, cet agent médicamenteux étant ou non associé à une hypothermie.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES

Elles ont été effectuées chez le Chien narcosé à l'aide d'un barbiturique (Penthiobarbital sodique). Il s'agit là, d'une anesthésie légère nécessitée pour la préparation opératoire de l'animal (canule intra-trachéale, prise de pression carotidienne). L'anesthésique est injecté « à la demande » et la dose totale administrée n'a jamais dépassé trois centigrammes par kilo. Il est procédé à l'enregistrement graphique des mouvements respiratoires, de la pression carotidienne et de la fréquence cardiaque. La température de l'animal est régulièrement suivie à l'aide d'un thermomètre au 1/10 de degré introduit dans le rectum.

Ces conditions générales étant remplies, deux types de protocole expérimental ont été ensuite appliqués.

1° Action de la chlorpromazine sur l'évolution d'un choc traumatique déclaré. (11)

Sur un lot de quinze chiens, la préparation de l'animal étant terminée, le broyage des masses musculaires du train postérieur est effectué selon la technique habituelle. Dès la fin du traumatisme, nous injectons alors la chlorpromazine, par voie veineuse, en une dose unique de 2 milligrammes par

kilo¹. La pression artérielle qui avait accusé une baisse généralement importante pendant le broyage (période primaire du choc) accentue généralement sa chute sous l'effet de la drogue.

Parmi les quinze animaux ainsi traités, huit d'entre eux sont maintenus sous une caisse chauffante mise en marche « à la demande », c'est-à-dire, dès que la température rectale a tendance à baisser. Il est ainsi possible de maintenir sensiblement constante et à sa valeur physiologique la température centrale des chiens choqués. Il est logique d'admettre, en première approximation, que toute modification apportée alors aux diverses phases et, en particulier à la durée d'évolution du choc a essentiellement pour cause, l'effet de la chlorpromazine. Nous rappelons en effet que les nombreux choc traumatiques (près d'une centaine) réalisés depuis plusieurs années au laboratoire par nos prédécesseurs ont permis de connaître l'évolution « standard » est de fixer à une huitaine d'heures la survie des animaux choqués.

Les sept autres chiens sont, par contre, énergiquement refroidis dès l'injection de 4560 R. P. Il est pour cela fait appel à des vessies de glace qui recouvrent presque complètement l'animal. Cette réfrigération, dans nos conditions expérimentales, est suffisamment puissante pour amener une baisse rapide de la température rectale, mais nous n'avons pas réalisé de très grandes hypothermies par crainte de perdre nos animaux de fibrillation ventriculaire. Cet accident ne put d'ailleurs être évité dans une expérience, bien que la température rectale n'atteignit que le chiffre de 27° C dix minutes avant la mort de l'animal. La seule différence entre les huit chiens du premier lot est donc la réfrigération énergique et, s'il apparaît une modification dans le déroulement du choc, il est logique de l'attribuer à ce dernier facteur.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau I et illustrés par les figures 1 et 2 qui résument le déroulement de chacun

¹ Dans deux expériences, nous avons injecté une dose de 2/10^e de milligramme par kilo, les résultats sont superposables à ceux obtenus avec la dose de 2 milligrammes par kilo.

TABLEAU I

ACTION DE LA CHLORPROMAZINE SUR L'ÉVOLUTION D'UN CHOC TRAUMATIQUE DÉCLARÉ

Date	Caractères d'évo- lution du choc ¹	Durée de survie	Deux heures avant la mort		Dix minutes avant la mort		Observations
			Tempé- rature rectale	P. A. en mmHg	Tempé- rature rectale	P. A. en mmHg	
ÉVOLUTION CHEZ L'ANIMAL A TEMPÉRATURE RECTALE VOISINE DE LA NORMALE.							
26-10-53	Rapide	3 h. 30	36°5	30	34°	20	
6-11-53	Rapide	2 h.	38°	30	35°5	15	
27-11-53	Moyen	6 h. 30	39°5	50	37°5	35	
30-11-53	Moyen	6 h. 30	37°5	100	39°	70	
6-12-53	Rapide	2 h.	35°	30	39°	20	
21-12-53	Moyen	5 h. 30	38°	70	38°	50	
5- 1-54	Rapide	5 h.	38°	35	38°	20	
6- 1-54	Rapide	3 h. 30	38°	50	38°	25	
Moyenne : 4 h. 15.							
ÉVOLUTION CHEZ L'ANIMAL SYSTÉMATIQUEMENT REFOUILLÉ.							
5-10-53	Lent	7 h. 30	34°	60	33°	40	
13-10-53	Très lent	24 h.	31°	75	29°	55	Sacrifié
19-10-53	Lent	7 h. 45	27°	30	25°	15	
9-11-53	Très lent	24 h.	31°	95	29°5	65	Sacrifié
13-11-53	Moyen	5 h. 30	28°5	40	27°	40	Fibrillation
14-12-53	Lent	+ de 7 h.	28°	55	?	10	Mort dans la nuit
13- 5-54	Rapide	2 h.	38°	55	33°5	?	
Moyenne : 11 heures.							

¹ Les qualificatifs, rapide, moyen ou lent, qui figurent dans cette colonne et qui s'appliquent aux caractères de l'évolution du choc, ne sont évidemment que très approximatifs. Ils ont été choisis en tenant compte des durées de survie observées chez les nombreux animaux qui ont été « choqués » depuis plusieurs années au Laboratoire de Physiologie de Lyon. A titre indicatif, une survie inférieure à cinq heures caractérise un choc d'évolution rapide, de cinq à sept heures elle est moyenne, elle est lente au-dessus de sept heures.

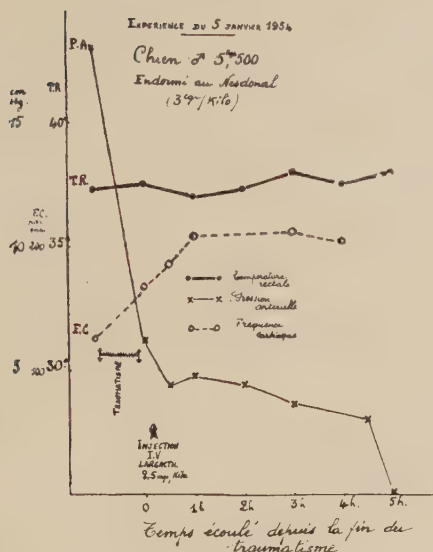


FIG. 1.

Évolution d'un choc traumatique chez un chien maintenu à sa température physiologique et ayant reçu une injection de chlorpromazine (Largactil : nom déposé) à titre curatif dès la fin du broyage.

Il y a lieu de noter l'évolution particulièrement rapide vers la mort.

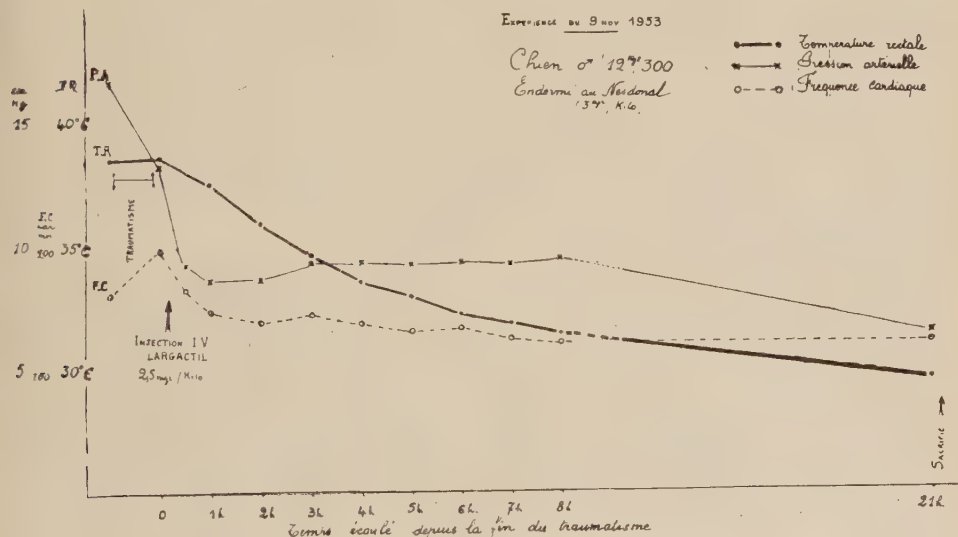


FIG. 2.

Évolution d'un choc traumatique chez un chien refroidi et ayant reçu 2 mg 5 par kilo de chlorpromazine injectés dès la fin du broyage.

L'évolution est extrêmement lente et l'animal sacrifié à la 21^e heure.

de ces deux types d'expériences. Ils démontrent indiscutablement que la survie d'animaux choqués traités par la chlorpromazine n'est prolongée que si une hypothermie notable a été associée à la drogue. On peut donc en conclure que le 4560 R. P. ne possède en propre aucune action bénéfique vis-à-vis du déroulement d'un choc traumatique déclaré. La durée de survie des animaux refroidis est par contre doublée et, fait beaucoup plus impressionnant, deux animaux ont du être sacrifiés après avoir dépassé vingt-quatre heures alors que parmi la centaine de chocs traumatiques effectués avant nous au laboratoire, la survie n'a jamais excédée dix-huit heures dans les cas les plus favorables.

2° Essai de prophylaxie de l'état de choc par la chlorpromazine (12).

S'il ressort des faits qui viennent d'être exposés, que la chlorpromazine est dénuée d'activité curatrice vis-à-vis d'un état de choc déclaré, il est possible d'envisager une action prophylactique de la drogue. C'est afin de vérifier cette hypothèse que sur un lot de dix chiens, il a été injecté, par voie veineuse, 2 milligrammes par kilo de chlorpromazine avant la réalisation du broyage musculaire. Trois d'entre eux ont été ensuite placés sous caisse chauffante afin de maintenir leur température centrale à son niveau physiologique, tandis que les sept autres ont été systématiquement refroidis comme dans le protocole expérimental précédent.

Le tableau II réunit les résultats obtenus qu'illustrent les figures 3 et 4. Ici encore, ils sont démonstratifs. La chlorpromazine ne manifeste par elle-même aucun effet protecteur de l'évolution du choc traumatique par broyage. La durée de survie des animaux réfrigérés est ici plus que doublée et un chien, encore en vie le lendemain du jour où fut réalisée l'expérience, dut être sacrifié après avoir survécu plus de vingt-quatre heures.

TABLEAU II

ESSAI DE PROPHYLAXIE DE L'ÉTAT DE CHOC
PAR LA CHLORPROMAZINE

Date	Caractères d'évo- lution du choc ¹	Durée de survie	Deux heures avant la mort		Dix minutes avant la mort		Observations
			Tempé- rature rectale	P. A. en mmHg	Tempé- rature rectale	P. A. en mmHg	
CHEZ L'ANIMAL A TEMPÉRATURE NORMALE.							
20-1-54	Rapide	4 h.	38°5	35	37°	30	
27-1-54	Moyen	5 h. 15	37°5	25	38°5	25	
5-2-54	Rapide	2 h. 45	38°	55	38°	35	
Moyenne : 4 heures.							
CHEZ L'ANIMAL REFROIDI.							
11-1-54	Moyen	6 h. 30	29°	30	28°	25	
13-1-54	Très lent	+ de 24 h.	28°	55	27°	?	Sacrifié
8-3-54	Rapide	4 h. 45	32°	40	29°	30	Mauvaise AG
10-3-54	Lent	+ de 8 h.	28°5	30	?	?	Mort dans la nuit
17-3-54	Moyen	6 h.	31°	55	29°5	25	Mauvaise AG
7-4-54	Lent	+ de 8 h.	30°5	30	?	?	Mort dans la nuit
5-5-54	Lent	+ de 9 h.	29°5	30	?	?	Mort dans la nuit
Moyenne : 9 h. 30.							

¹ Les qualificatifs, rapide, moyen ou lent, qui figurent dans cette colonne et qui s'appliquent aux caractères de l'évolution du choc, ne sont évidemment que très approximatifs. Ils ont été choisis en tenant compte des durées de survie observées chez les nombreux animaux qui ont été « choqués » depuis plusieurs années au Laboratoire de Physiologie de Lyon. A titre indicatif, une survie inférieure à cinq heures caractérise un choc d'évolution rapide, de cinq à sept heures elle est moyenne, elle est lente au-dessus de sept heures.

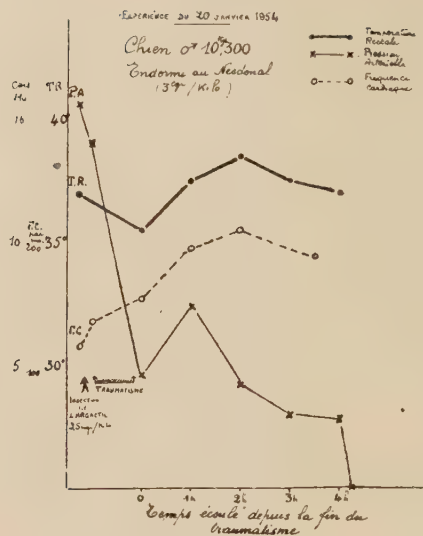


FIG. 3.

Évolution d'un choc traumatique chez un chien maintenu à sa température physiologique et ayant reçu une injection de chlorpromazine (Largactil, nom déposé) à titre prophylactique avant le début du broyage.

Il y a lieu de noter l'évolution extrêmement rapide vers la mort.

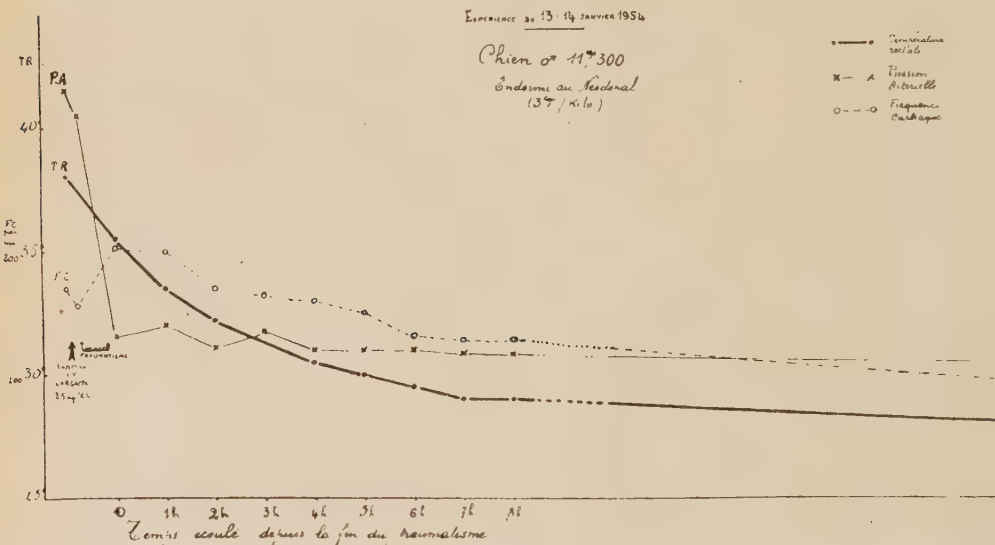


FIG. 4

Évolution d'un choc traumatique chez un chien refroidi et ayant reçu 2 mg 5 par kilo de chlorpromazine injectés avant le début du broyage.

L'évolution est extrêmement lente et l'animal sacrifié à la 24^e heure.

L'évolution du choc traumatique chez les animaux ayant reçu de la chlorpromazine, que celle-ci soit administrée avant ou après le broyage présente un certain nombre de caractères qui la différencient, en certains points de l'évolution décrite longuement par LAFLAQUIÈRE et MAITRE (45, 46).

On remarque, en particulier les faits suivants :

1^o L'hypotension de la période primaire est particulièrement marquée et ceci est du à l'action hypotensive de la chlorpromazine qui se surajoute aux effets propres du broyage. Lorsque le 4560 R. P. a été administré à titre prophylactique, c'est-à-dire avant le broyage, ce dernier entraîne une nouvelle baisse de la pression artérielle. La période primaire du choc se manifeste donc même chez l'animal imprégné de chlorpromazine, elle présente toujours ses caractéristiques propres et la drogue se révèle donc incapable d'exercer une action protectrice vis-à-vis des accidents qui caractérisent la phase nerveuse de l'évolution.

2^o La période de stabilisation est extrêmement raccourcie chez les animaux maintenus à leur température physiologique (figures 1 et 3), allongée chez les chiens refroidis (figures 2 et 4).

3^o Alors que dans le choc traumatique « standard » réalisé sur un animal non drogué, la fréquence cardiaque s'élève considérablement pendant la période primaire pour décroître ensuite d'une façon à peu près continue jusqu'à la mort (26, 45), l'évolution est différente chez ceux qui ont reçu de la chlorpromazine. Les animaux systématiquement réchauffés conservent une fréquence cardiaque élevée jusqu'à la fin. Chez les chiens refroidis, le ralentissement cardiaque est, avant tout fonction de l'abaissement de la température centrale. Les deux courbes : fréquence cardiaque et température rectale sont sensiblement parallèles et la fréquence demeure stable pendant toute la durée du long plateau caractéristique de la période de stabilisation¹ (fig. 2 et 4).

¹ Selon le P^r F. JOURDAN, la chlorpromazine n'a qu'une action dépressive très fugace sur le tonus des centres cardio-accélérateurs, mais possède une action cardio-accélétratrice, tant par elle-même que par les réactions vasculaires qu'elle provoque.

(Communication personnelle, travaux actuellement sous presse. — 37, 38.)

* * *

On peut conclure de ces différents résultats expérimentaux que la chlorpromazine n'a pas d'action spécifique protectrice vis-à-vis du type de choc que nous avons étudié et que la drogue n'agit qu'en vertu de l'hypothermie qu'elle a, peut-être, permis de réaliser avec une facilité particulière. En effet, utilisé sans refroidissement concomitant, le 4560 R. P. a même raccourci la durée de survie de nos animaux. Par contre, il n'est pas douteux, que l'association de la chlorpromazine et de la réfrigération protège contre les effets du choc traumatique obtenu par broyage des masses musculaires chez le Chien.

Nous envisagerons dans la deuxième partie de ce travail, la part qui revient au 4560 R. P. dans la réalisation plus ou moins facile d'une hypothermie importante chez le Chien, mais nous pouvons dès maintenant, à la faveur des multiples documents sur le choc traumatique expérimental accumulés par notre maître M. le Doyen HERMANN, envisager le rôle de la température dans la durée de l'évolution.

L'examen minutieux d'une centaine de protocoles d'expérience a permis d'en sélectionner une trentaine où ce rôle apparaît exclusif de tout autre facteur et semble responsable, à lui seul, des variations considérables du délai d'apparition de la mort (29). Il s'agit d'expériences effectuées pendant les années d'occupation (1941-1944) où la pénurie des moyens de chauffage rendait, en hiver, le laboratoire assez comparable à une chambre froide. En fonction de la saison où était effectuée l'expérience, les animaux ayant subi un choc traumatique étaient donc soumis à des températures extrêmement variables. L'analyse des résultats est assez difficile. On arrive cependant à les classer en trois groupes dont voici les principales caractéristiques :

Dans un premier lot, entrent les animaux ayant subi leur traumatisme alors que la température extérieure était au moins égale et souvent supérieure à 20° C. L'évolution fut toujours relativement longue atteignant une dizaine d'heures et parfois davantage. L'animal ne se refroidit pas ou seulement d'une façon insignifiante. La chute de la température corpo-

relle ne se produit que très tardivement, à la fin de la période secondaire. On peut considérer que ces animaux étaient placés dans des conditions telles qu'il n'ont pas eu à mettre en jeu ou tout au plus de façon discrète leur thermogénèse de réchauffement. La lutte contre le froid ne s'est pas ajoutée à la lutte contre le choc. L'évolution a été longue.

Dans un second lot, entrent des chiens qui ont été traumatisés alors que la température extérieure était basse, nettement inférieure à 20° C., souvent autour de 10° C. L'évolution fut généralement rapide, l'animal mourant en quatre ou cinq heures et même parfois moins. La chute de la température rectale est le plus souvent marquée, et cependant les chiens mettent en œuvre les mécanismes essentiels de leur thermorégulation. Il est en effet certain que si les possibilités de lutte contre le froid sont nettement amoindries chez l'animal choqué, celui-ci les conserve cependant en partie. L'analyse des variations de la température rectale montre, en effet, que malgré une température extérieure nettement en dessous de la neutralité thermique la réalisation de l'hypothermie ne peut être inscrite sur une courbe linéaire et la présence de plusieurs plateaux de stabilisation thermique, à des niveaux différents, démontre que, chaque fois, l'organisme choqué a essayé de lutter contre son refroidissement. On est en droit de considérer que de tels animaux sont soumis en réalité à deux agressions : le traumatisme et le froid. Ce dernier surajoute ses effets à ceux du choc proprement dit. Ne pouvant faire face sur plusieurs fronts à la fois, les mécanismes de lutte sont dépassés, la phase de stabilisation peut être très brève, la période secondaire lui succède rapidement et le chien meurt en hypothermie sans que l'abaissement de la température centrale ait eu le temps de mettre l'organisme en état de vie ralentie par simple application de la loi de VANT'HOFF.

Enfin, quelques animaux, choqués en ambiance froide comme les précédents, se refroidissent passivement, peut-être en raison d'une anesthésie au chloralose plus poussée, ou d'une sidération particulièrement marquée des centres thermorégulateurs (nature nerveuse de la phase primaire du choc traumatique). Leur température centrale baisse jusqu'à 23-25° C.

L'évolution est lente et la mort survient tardivement. L'abaissement de la température centrale semble avoir ici une action protectrice. On peut admettre que le froid n'a pas constitué un facteur désorganisateur surajouté à ceux du choc traumatique mais a abouti à la réalisation d'une mise en veilleuse de l'activité biologique de l'animal.

Ces considérations justifient la seconde partie de notre travail. Il est indiscutable que l'hypothermie secondaire à l'application de vessies de glace, telle que nous l'avons réalisée dans les recherches expérimentales décrites précédemment, ne pourra protéger contre les effets nocifs d'un choc traumatique, que si elle ne réalise pas, par elle-même, un nouveau facteur de choc. Or, les animaux traités par la chlorpromazine se laissent facilement refroidir ; c'est ce qui nous a conduit à essayer d'analyser les mécanismes par lesquels la drogue permet la réalisation de cette hypothermie.

DEUXIÈME PARTIE

**LA CHLORPROMAZINE
DANS L'HYPOTHERMIE EXPÉRIMENTALE**

En raison du desaccord qui existe sur la signification à attribuer au terme d'hypothermie, nous tenons à préciser que nous entendons par là, tout abaissement net et important de la température centrale des animaux (environ 10° C)

INTRODUCTION

Dans la première partie de cette thèse, nous avons pu démontrer que le 4560 R. P. ne possède, par lui-même aucune action protectrice sur le choc traumatique, si la température de l'animal en expérience est maintenue stable à sa valeur normale. Est-ce à dire qu'il est sans aucune action ? Au cours des nombreuses expériences il nous a paru que ce produit favorisait la réalisation de l'hypothermie par application de glace. Une intervention de la chlorpromazine dans le déroulement du choc pouvait donc être expliquée par ce mécanisme. Il y a d'ailleurs lieu de penser qu'inversement le choc traumatique par lui-même favorise le refroidissement et paralyse les mécanismes normaux de lutte contre le froid. Il est donc nécessaire de dissocier ce qui revient en propre au 4560 R. P. et aux anesthésiques d'une part, au froid d'autre part. A ce sujet, il paraît intéressant de distinguer ces actions selon la période du choc traumatique sur laquelle elles portent : action des anesthésiques généraux et de la chlorpromazine sur la période primaire, action du froid, et de l'hypothermie qui en découle, sur la période secondaire.

Or s'il est vrai que l'hypothermie constituée peut permettre une meilleure résistance au choc traumatique, et plus particulièrement aux phénomènes de toxicité de la période secondaire, il est évident que sa réalisation n'est pas exempte de dangers. On risque en effet d'ajouter par le refroidissement, une nouvelle agression à celle que réalise le choc traumatique lui-même, et cela, d'autant plus que l'animal luttera contre l'abaissement de la température et fera jouer ses mécanismes

thermorégulateurs. Il est connu que l'exposition à un froid intense entraîne de la part de l'organisme une dépense considérable : l'animal éveillé soumis aux basses températures mobilise la totalité de ses possibilités thermogénétiques pour maintenir sa température centrale dès que celle-ci tend à baisser. Chez l'homéotherme, le froid ne peut ralentir les combustions organiques qu'après les avoir stabilisées à leur niveau maximum. Au lieu d'imposer ce travail à l'organisme et de forcer ses défenses, on peut au préalable, paralyser et désarmer ses mécanismes de lutte.

Ainsi que nous l'avons relaté dans la première partie de ce travail, LABORIT (43) a pensé associer l'hypothermie à la « lyse pharmacodynamique » des réactions végétatives dues à une agression grâce aux propriétés hypothermisantes des drogues que comporte le « cocktail » et plus particulièrement au 4560 R. P. Certes, il se réfère aux travaux de COURVOISIER et collaborateurs (13) qui démontrent que, chez la souris, ce produit possède une activité hypothermisante manifeste, chez le rat une action sur la consommation d'oxygène au niveau du métabolisme de base et qu'il bloque l'adrénalino-sécrétion aux brusques variations de température. HALPERN (27) retrouve cet effet chez le rat et le cobaye. Cependant le mécanisme d'action de la chlorpromazine sur la thermorégulation du rat, particulièrement dans la zone de froid, a donné lieu à de nombreuses recherches et si, selon DECOURT (16), l'action hypothermisante est due à un effet « narcobiotique » périphérique, POPOVIC (53) admet que le refroidissement chez cet animal n'est dû qu'à un trouble de la régulation physique. Enfin, GIAJA (23, 24) ne constate aucune diminution de la marge d'accomodation de la thermogénèse tant que le refroidissement ne survient pas.

Il était donc utile de préciser, chez le Chien, dont les mécanismes thermorégulateurs sont très puissants, la part que peut prendre la chlorpromazine dans l'abolition de ces derniers.

Quant aux anesthésiques généraux, D'ARSONVAL (14) avait déjà vu, il y a bien longtemps leurs propriétés hypothermisantes et RICHET (58) avait insisté notamment sur leur action vis-à-vis de l'accroissement de la thermogénèse dû au froid.

D'ailleurs ce fait a trouvé une application dans l'obtention de l'hypothermie profonde chez l'homéotherme qu'il s'agisse des expériences de SIMPSON en 1902 (59) ou plus récemment de BIGELOW (2), JUVENELLE (39), SWAN (60) ou HEMINGWAY (28). Tous, d'ailleurs sont unanimes : cette action est puissante, faisant immédiatement cesser le frisson qui, nous le savons, est le principal facteur d'augmentation de la production thermique (7) mais ces effets sont brefs et, si l'anesthésique est donné par voie veineuse, des réinjections sont nécessaires pour pouvoir obtenir un abaissement important de la température centrale.

Il y a donc lieu d'examiner en premier lieu, l'action du 4560 R. P. vis-à-vis de la thermorégulation du chien et ceci, en dehors de l'intervention de toute autre drogue, puis de rechercher si la chlorpromazine ne favorise pas l'installation de l'hypothermie chez l'animal narcosé, par blocage de réactions respectées par l'anesthésique.

*
* *

Toutes nos expériences ont été effectuées chez le chien. Nos animaux rasés et à jeun depuis vingt-quatre heures sont d'abord entraînés pendant un certain temps au séjour prolongé dans une chambre de mesure. Cet appareil est un caisson étanche de grande capacité (0 m³ 810) maintenu à une température constante déterminée, dans l'intervalle de - 20° à + 30°, au moyen d'un appareil frigorifique ou d'un radiateur de chaud. Il comporte, en outre, un dispositif permettant de prélever après brassage, un échantillon de l'air qu'il contient à n'importe quel moment de l'épreuve, sans ouvrir et sans changer la température. Ainsi, il est facile de connaître l'intensité de la thermogénèse des animaux introduits dans cette enceinte par la méthode des échanges respiratoires en confinement. La teneur en oxygène de l'air prélevé est mesurée au moyen de l'appareil de BECKMANN (contrôlé d'ailleurs régulièrement à l'appareil de PLANTEFOL) et, de deux mesures à intervalle de temps déterminé nous déduisons la consommation d'oxygène de l'ani-

mal pendant toute cette durée. Il s'agit, évidemment, d'une valeur moyenne pour la période considérée et le chiffre obtenu est rapporté à un instant précis, situé juste au milieu de cette période. A partir de ce chiffre, et en tenant compte du coefficient calorifique de l'oxygène, de la capacité et de la température du caisson, de la pression atmosphérique, nous calculons alors la production de chaleur du chien par kilo de poids et par heure à la température du confinement. Nous évitons un confinement trop poussé ; grâce à des ventilations périodiques, la teneur en oxygène ne baisse jamais au-dessous de 19,5 %.

Pour chaque animal, nous pouvons ainsi établir une courbe des échanges en fonction de la température ambiante. Lorsque cette courbe est établie chez un chien normal, nous répétons les épreuves chez le même chien, traité cette fois par le produit à étudier. On peut de cette façon connaître son incidence sur le métabolisme de base et surtout sur l'augmentation de la thermogénèse dans la zone de froid (ce qui nous intéresse plus particulièrement dans cet ouvrage).

Nous avons pu, à l'aide de cette technique, suivre les variations de la production thermique des animaux que nous refroidissions et ce, non plus en fonction de la température ambiante, mais en fonction de leur température centrale. Celle-ci est déterminée, dans tous les cas, avant et après chaque mesure, à l'aide d'un thermomètre au 1/10 de degré, dont le bulbe est placé à la jonction recto-sigmoïdienne.

CHAPITRE I

LA CHLORPROMAZINE ET LA LUTTE CONTRE LE FROID

Afin de connaître l'influence de la chlorpromazine sur la thermo-régulation, nous avons été amenés, à étudier sur cinq chiens d'un poids compris entre 8 et 10 kg, la mise en œuvre des moyens de lutte contre le froid. C'est ainsi que nous avons examiné : l'évolution de la température centrale, la production calorifique et l'intensité de la thermolyse (99).

1^o ÉVOLUTION DE LA TEMPÉRATURE CENTRALE.

Généralement, l'épreuve de froid entraîne chez l'animal éveillé et non traité une élévation de la température rectale atteignant 1^o C à 1,5^o C. Chez l'animal traité par le 4560 R. P., (5 mgr-kgr) cette élévation de la température centrale est absente et, s'il y a un abaissement, il se limite à 1,5-2^o C même pour des expositions prolongées aux températures très basses (fig. 5). On ne peut donc pas parler d'hypothermie. Chez l'animal non narcosé soumis à une température ambiante de — 20^o C pendant 3 heures, la réfrigération n'a jamais pu être obtenue par l'utilisation de la chlorpromazine seule. L'évolution de la température centrale est évidemment le reflet du décalage éventuel entre thermogénèse (frisson, adrénalino-sécrétion etc.) et thermolyse (degré de l'irrigation des téguments, etc).

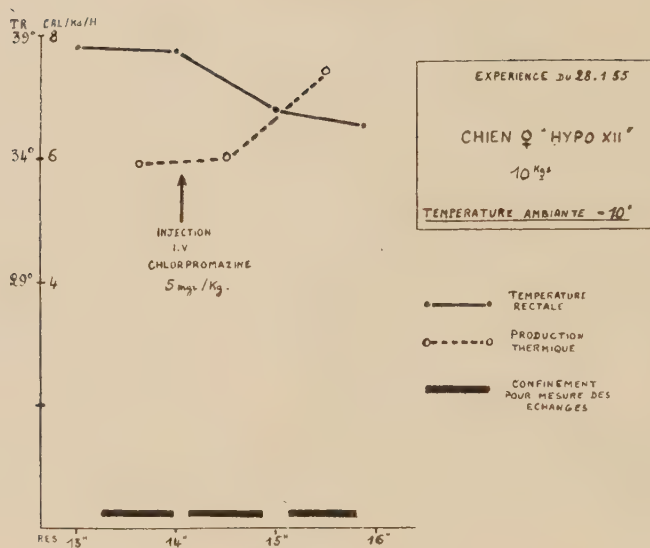


FIG. 5.

Évolution de la température rectale et de la calorification chez l'animal éveillé, avant et après injection de Chlorpromazine.

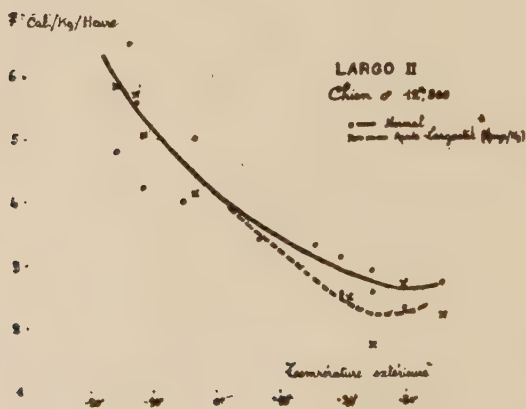


Fig. 6

Calorification de l'animal éveillé normal ou traité par la Chlorpromazine en fonction de la température ambiante.

2^o ÉVOLUTION DE LA PRODUCTION THERMIQUE.

A l'aide de la technique précédemment décrite, nous avons pu dresser pour chacun de nos animaux deux courbes d'échanges, l'une représentant ceux de l'animal à l'état normal, l'autre après administration 20 minutes auparavant par voie veineuse de 5 mg. par kg de chlorpromazine. Chaque point ayant servi à construire ces courbes représente la moyenne de plusieurs mesures effectuées dans les mêmes conditions, sur une période de confinement de 30 minutes. Nous avons pu ainsi déterminer, pour chaque chien, sur l'échelle des températures ambiantes la zone de lutte contre le froid et la neutralité thermique d'après la valeur de la production de chaleur.

Chez le chien normal, la thermogénèse croît progressivement au fur et à mesure de la baisse de la température extérieure : de la sorte, la calorification passe de 2,5 calories par kg et par heure en moyenne au niveau de la neutralité thermique pour atteindre des chiffres triples (entre 7 et 9 calories par kg et par heure) aux environs de -20°C . Dans cette zone, d'ailleurs, les chiffres obtenus sont variables d'un animal à l'autre, selon l'épaisseur du pelage, la puissance de la régulation physique et l'adaptation au froid. Le même chien traité par la chlorpromazine présente une marge d'augmentation de sa thermogénèse (au-dessus du métabolisme de base), pratiquement inchangée aux températures très basses (fig. 6 et 7), marge que l'on trouve identique à chaque épreuve. Parfois, dans quelques expériences, nous avons obtenu des chiffres de production thermique plus élevés que chez l'animal non traité (fig. 5). Nous n'avons pas cru devoir approfondir les modifications apportées au métabolisme de base, cet ouvrage étant, avant tout, l'étude de l'influence du 4560 R. P. sur les échanges dans la zone de froid ; mais l'examen des courbes obtenues ne nous a pas montré de déplacement notable de la neutralité thermique. Contrairement à ce que rapporte M. BRUNAUD (4), en considérant l'évolution dans le temps de la production calorifique du chien traité soumis au froid, les mesures échelonnées de 30 en 30 minutes ne montrent pas de variations importantes pendant les deux heures qui suivent l'injection (fig. 5), malgré

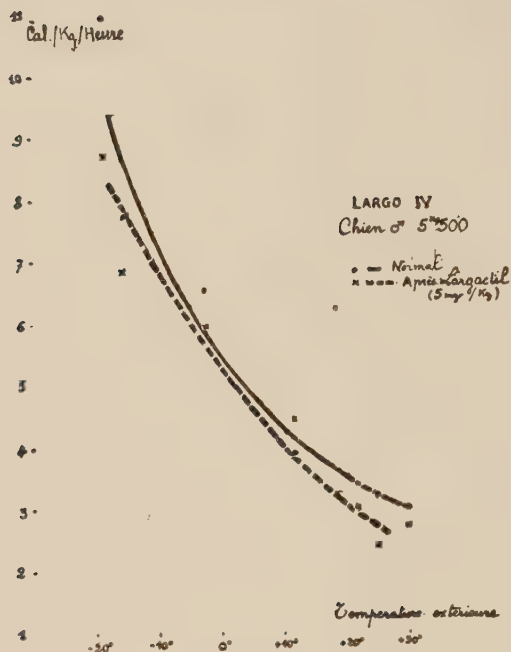


FIG. 7.

Calorification de l'animal éveillé normal ou traité par la Chlorpromazine en fonction de la température ambiante.

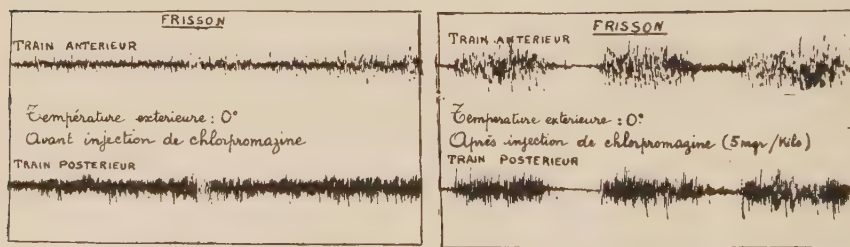


FIG. 8.

ÉLECTROMYOGRAPHIE.

Chien, « Hypo XXI », 9 kg,
soumis à une température extérieure de 0°.

Le frisson subsiste après injection de chlorpromazine.

la persistance des effets dépresseurs centraux (31), que le produit exerce constamment (assoupissement, et baisse du tonus musculaire). On peut donc dire que, dans la marge des températures envisagées, la thermo-régulation du chien traité par la chlorpromazine conserve toute sa puissance.

Ces résultats sont en accord avec une observation facile à faire sur l'animal soumis au froid : en effet, le frisson dont l'efficacité est bien connue (7), et qui est chez le chien le principal facteur d'augmentation de la production thermique apparaît dans cette épreuve comme chez l'animal non traité (fig. 8). Nous avons pu voir fréquemment le chien assoupi au point de laisser reposer son museau collé par la glace contre le générateur de froid et cependant frissonnant énergiquement et augmentant sa thermogénèse dans les mêmes proportions que lorsqu'il n'a reçu aucune médication.

Parmi les autres facteurs d'augmentation de la thermogénèse, l'adréalinino-sécrétion est vraisemblablement conservée. En effet, si COURVOISIER (13) la voit bloquée chez le rat, JOURDAN (36), MALMEJAC (47) ont démontré que la chlorpromazine ne l'inhibe pas et même la déclenche chez le chien.

3° ÉVOLUTION DE LA THERMOLYSE.

Nous n'avons pas pratiqué de mesure systématique de la thermolyse. Cependant, il est vraisemblable que celle-ci est accrue. En effet les températures superficielles se relèvent dès l'injection : réchauffement des oreilles, du museau et des extrémités des pattes. D'ailleurs il est connu que la chlorpromazine provoque une baisse de pression artérielle et son action dépressive sur le tonus du centre vaso-constricteur bulbaire a été signalée. (35).

*
* *

L'évolution de la température centrale peut fort bien s'interpréter au vu de ces données : la thermolyse accrue est compensée en grande partie par l'augmentation de la thermo-

génèse qui est égale ou même supérieure à celle de l'animal normal. Lorsque la thermolyse l'emporte il existe une légère baisse de la température mais celle-ci est toujours limitée par une capacité de production thermique qui demeure intacte. Dans ces conditions l'abaissement minime de la température est extrêmement coûteux, n'étant obtenu qu'au prix d'une lutte plus intense. Le produit, à lui seul, bien qu'il favorise la thermolyse n'est pas approprié à l'obtention d'une hypothermie véritable.

Ces conclusions sont en parfait accord avec celles de GIAJA (23) et POPOVIC (53). Ces auteurs, en effet, expérimentant sur le Rat, voient cet animal se refroidir à la suite de l'injection de 4560 R. P., mais uniquement par augmentation de la thermolyse, l'accroissement de la thermogénèse restant semblable à ce qu'il est chez l'animal normal. Cependant, cette espèce ne possède pas des propriétés thermorégulatrices aussi puissantes que celles du Chien, la thermolyse l'emporte sur la thermogénèse, l'animal se refroidit et progressivement l'hypothermie qui s'installe fait sentir ses effets sur la calorification. Ce fait avait d'ailleurs été vu par COURVOISIER (13) qui l'avait assimilé aux effets du blocage de l'adréalinosecrétion.

Toutefois, une diminution de l'intensité basale des échanges, décrite par DECOURT (16) sous le terme d'action « narcobiotique » ne peut pas être réfutée totalement par nos expériences qui n'avaient pas pour objectif l'étude du métabolisme de base. Elles n'apportent cependant aucun argument en faveur de cette hypothèse et minimisent son importance. Il est peu probable, en effet, que la chlorpromazine réduise de façon considérable les échanges de base si elle respecte totalement les processus thermogénétiques déclenchés par le froid. Plus vraisemblable, d'ailleurs est la conclusion de COURVOISIER (13) à ce sujet qui pense que, dans ces conditions, « la baisse de la consommation d'oxygène est la conséquence de l'activité réduite des animaux, conditionnée elle-même par l'effet dépressur que le produit exerce sur les centres. » On peut rapprocher de ces faits, la constatation de POPOVIC (53) d'après laquelle le 4560 R. P. est incapable d'empêcher l'augmentation des échanges qu'entraîne le dinitrophénol.

En somme, la chlorpromazine, chez le Chien éveillé, agit sur la régulation physique, laissant intacte la régulation chimique.

CHAPITRE II

LES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX ET LA LUTTE CONTRE LE FROID

Lors de nos expériences se rapportant au choc traumatique, et décrites dans la première partie de cet ouvrage, l'injection de chlorpromazine était effectuée sur des animaux déjà endormis à l'aide d'un barbiturique. Or, nous venons de le démontrer, le 4560 R. P. n'a aucune action dans la lutte contre le froid chez l'animal éveillé. Il était logique de penser que le refroidissement facile des animaux subissant le choc traumatique était dû à l'action de l'anesthésique.

Il est classique et bien connu que les anesthésiques généraux favorisent le refroidissement des animaux ; cependant, en raison de certains travaux qui négligent ces données, il nous a semblé nécessaire d'étudier plus en détail, le retentissement de la narcose sur la thermorégulation et de le comparer avec celui de la chlorpromazine. Ainsi, nous espérons connaître le véritable facteur de suppression de la lutte contre le froid chez nos animaux choqués et recouverts de glace.

Nous avons réalisé ces expériences sur douze chiens. Nous avons écarté les anesthésiques volatils en raison de l'impossibilité de pratiquer simultanément la mesure des échanges respiratoires et à cause de l'imprécision des doses absorbées par

l'animal ; ce qui ne permet aucune comparaison. BIGELOW (3) les a d'ailleurs expérimentés et n'a pas trouvé de différences avec les anesthésiques utilisés par voies veineuse. Nous nous sommes adressés au barbiturique que nous employons le plus fréquemment : le penthiobarbital sodique, et au chloralose dans quelques expériences. Toutes ces épreuves furent faites dans la zone de froid et l'anesthésique fut injecté, par voie veineuse, à la dose unique de trois centigrammes par kilo de poids (le chloralose, à la dose de dix centigrammes par kilo de poids) (62). Habituellement, cette posologie donne chez l'animal normal une anesthésie d'une durée moyenne de deux heures pour le chloralose et d'au moins quarante-cinq minutes pour le penthiobarbital.

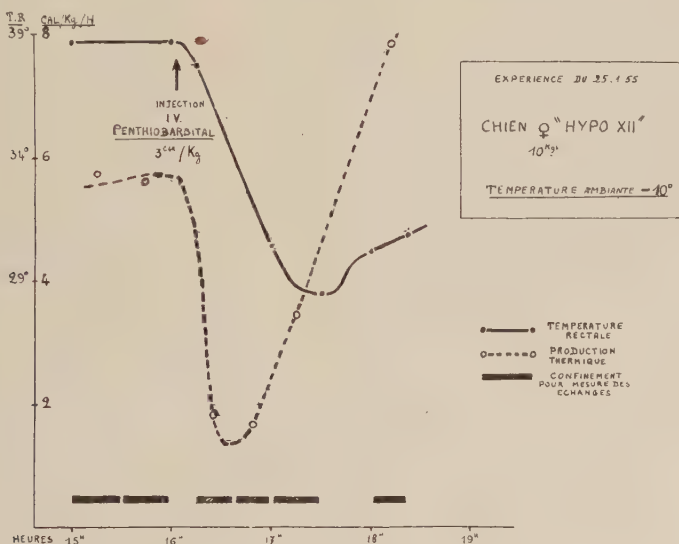


FIG. 9.

Évolution de la température rectale et de la calorification avant et après injection de Penthiobarbital.

~~Ces courbes résument le tableau 154.~~

1° ÉVOLUTION DE LA TEMPÉRATURE CENTRALE.

Chez l'animal exposé au froid, l'injection amène une baisse immédiate et rapide de la température rectale et, selon la

TRAIN ANTERIEUR

FRISSON



Avant injection de Penthiobarbital

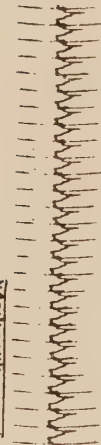
Température extérieure : 0°

TRAIN POSTERIEUR



10" 15

TRAIN ANTERIEUR



Quinge minutes
après injection de Penthiobarbital
(39°/K°)

Température extérieure : 0°

TRAIN POSTERIEUR



10" 35

TRAIN ANTERIEUR

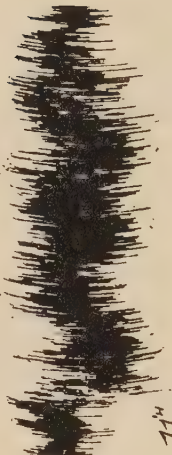
FRISSON



Quarante minutes
après injection de Penthiobarbital

Température extérieure : 0°

TRAIN POSTERIEUR



11"

FIG. 10.

Chien, « Hypo XIII », 10 kg.

Enregistrement du frisson
avant et après injection de penthiobarbital.

Le barbiturique a été injecté à 10 h. 20.

A 10 h. 35. En l'absence de frisson au train antérieur l'électromyographie ne donne que le tracé de courants d'action cardiaque.

température ambiante à laquelle sont soumis nos animaux, la chute varie de cinq à dix degrés centigrades. Cependant au bout de trente à quarante minutes environ, la température centrale se stabilise puis se relève (fig 9) alors que l'anesthésique se dissipe, mais la remontée précède le réveil complet de l'animal.

2° ÉVOLUTION DE LA THERMOGÉNÈSE.

Nous avons effectué, comme précédemment, des mesures de consommation d'oxygène, en confinement, mais en raison de l'évolution rapide de la température centrale l'intervalle entre deux mesures a été réduit à vingt minutes. Pendant une première période, à quelque température ambiante que soit placés nos animaux (entre -20° et $+20^{\circ}$ C), on ne constate aucun accroissement de la thermogénèse, et même, les chiffres trouvés se réduisent aux trois cinquièmes de ceux du métabolisme de base. Dans une seconde période, la production thermique augmente sans toutefois retrouver le niveau qu'elle présente chez l'animal normal pour la température extérieure considérée. C'est en général au bout d'une heure que le niveau des échanges atteint ou même dépasse largement la production calorifique normale dans ce cas (fig. 9).

Le frisson, facile à observer et à enregistrer (fig. 10), est totalement supprimé dès l'injection, il commence à réapparaître à la fin de la première période, son intensité augmente graduellement et il arrive à secouer l'animal tout entier. Ce frisson est continu, il débute avant toute ébauche de la motilité (même inconsciente) alors que le réveil ne s'est pas encore produit et que seul, le réflexe cornéen existe à nouveau.

3° ÉVOLUTION DE LA THERMOLYSE.

A la lumière de ces résultats, nous n'avons pas étudié l'évolution de la régulation physique. Que la thermolyse soit augmentée ou diminuée, la calorification est ramenée au niveau des échanges basaux et dans ce cas, les pertes ne peuvent influencer que la vitesse de refroidissement de l'animal et non ses dépenses énergétiques.

*
* *

Ainsi, les barbituriques ou le chloralose suppriment totalement la production thermique due au froid, mais de façon brève. L'abaissement de la température centrale, son maintien en plateau, sa remontée ne sont que le reflet de cette action élective sur la thermogénèse de réchauffement.

Ces résultats montrent que les anesthésiques généraux injectables réalisent mieux que la chlorpromazine le blocage des processus thermorégulateurs vis-à-vis du froid. L'idée initiale de LABORIT qui était de réaliser dans le domaine du système nerveux végétatif l'équivalent de la narcose dans le système de la vie de relation afin de supprimer la thermorégulation apparaît donc dénuée de fondement. La thermorégulation est liée d'avantage aux fonctions de relation puisqu'elle permet l'adaptation aux variations extérieures des températures et que la partie la plus importante de réactions échappe au système nerveux végétatif (activité musculaire). Quant au 4560 R. P., il est un « neuroplégique » très imparfait, il paralyse très incomplètement aussi bien l'un que l'autre de ces deux systèmes, il n'est donc pas étonnant qu'il soit d'une action très modeste dans cette régulation.

Dans nos expériences se rapportant au choc traumatique, le refroidissement facile de nos chiens ne pouvait être le fait de l'anesthésique seul puisque son effet n'est que transitoire et il est bien certain que la lutte contre le froid secondaire à la dissipation de l'anesthésique est encore plus nocive que la lutte de l'animal éveillé. Lorsqu'elle se produit, la thermogénèse de réchauffement a alors à faire face non seulement à la température ambiante, mais aussi à l'abaissement de la température centrale.

CHAPITRE III

L'ASSOCIATION ANESTHÉSIQUE-CHLORPROMAZINE DANS LA LUTTE CONTRE LE FROID. DISCUSSION

Étant donné les conditions expérimentales réalisées dans nos expériences de choc traumatique, il nous fallait à réaliser l'addition que pouvait avoir le chlorpromazine sur le thermorégulateur du choc réfracté, ayant reçu une dose unique de pentathésimal sodique. A cet effet, nos recherches ont porté sur quinze chiens. Après une étude minutieuse du comportement de l'animal au froid, nous injectons par voie veineuse trois milligrammes par kilo de pentathésimal, et laissons nos animaux à la même température ambiante ($-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) la température rectale baisse : il n'y a pas de frisson. Comme il s'agit de problèmes de survie, nous nous sommes à quatre reprises à ce moment le même dispositif et nous prélevons dans une importante (toujours par voie veineuse) de cinq milligrammes par kilo de chlorpromazine et nous reconstituons l'équilibre sur l'animal ainsi traité.

1^o Évolution de la température centrale.

La température rectale qui, nous l'avons vu, baisse rapidement puis se stabilise après l'injection de barbiturique, reprend sa baisse après le traitement de l'animal par le 4560 R. P., la vitesse de refroidissement restant la même.

2^o Évolution de la thermogénèse.

Les échanges abaissés au-dessous du niveau basal par le barbiturique ne présentent pas, après injection de chlorpromazine la réascension progressive que nous avons signalé. Ils restent bas et diminuent graduellement au fur et à mesure que l'hypothermie s'installe. (fig. 11) (61).

Le frisson, qui avait réapparu au moment où l'on pratique l'injection de 4560 R. P., cesse immédiatement, ce n'est que très tardivement qu'il se manifeste à nouveau et avec une intensité bien diminuée, l'animal étant toujours maintenu dans une ambiance froide.

La température rectale suit les variations de la production calorifique et l'hypothermie est obtenue facilement.

* * *

Ainsi, la chlorpromazine qui, chez le chien éveillé n'a aucune influence sur les variations de la thermogénèse dues au froid, semble, chez le chien narcosé et refroidi présenter une action totalement opposée (fig. 12 et tableau III).

Il ne s'agit pas dans ce cas, d'une action directe du refroidissement sur la calorification du chien ainsi que le prétendent différents expérimentateurs (2,34) qui utilisent l'anesthésie dans le but d'un refroidissement rapide et font de ce dernier l'origine de la baisse des échanges. Ainsi que nous l'avons montré au chapitre précédent, la baisse de la production thermique est avant tout la cause de la chute de la température centrale des animaux et non sa conséquence. Ces résultats sont d'ailleurs conformes à ceux d'HEMINGWAY (28) qui voit

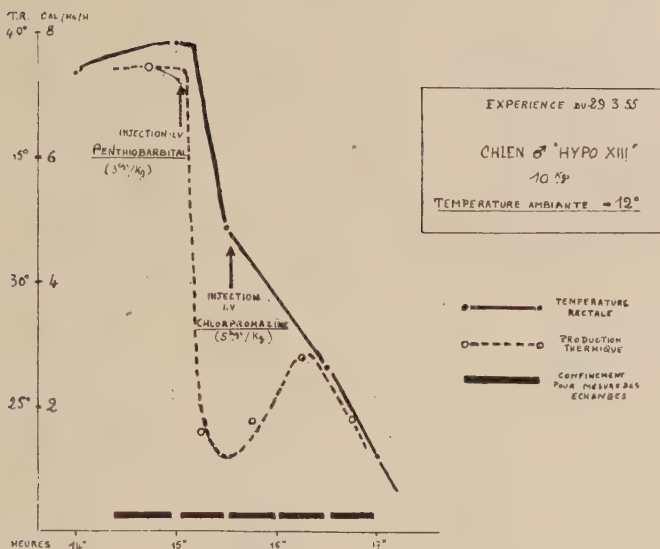


FIG. 11.

Évolution de la température rectale et de la calorification avant et après une injection de Penthiobarbital suivie (à la réapparition du frisson), d'une injection de Chlorpromazine.

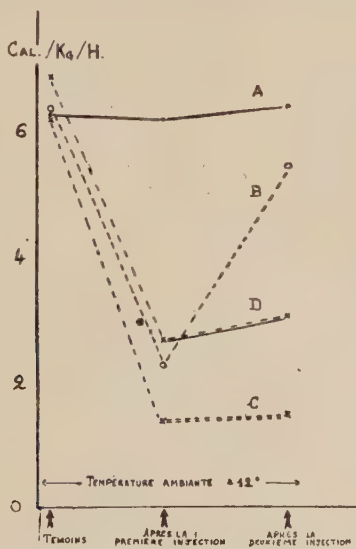


FIG. 12.

Effets comparés des barbituriques et de la chlorpromazine sur la calorification du Chien exposé au froid.

Ces courbes résument le tableau III

TABLEAU III

Séries	A	B	C	D
Chiffres Témoins (Cal/kg/H)	6,30	6,37	6,28	6,95
1 ^{re} injection I.-V.	<i>Chlorpromazine</i> (5 mg/kg)	<i>Penthiobarbital</i> (3 cg/kg)	<i>Penthiobarbital</i> (3 cg/kg)	<i>Penthiobarbital</i> (3 cg/kg)
Chiffres 30 minutes après (Cal/kg/H)	6,24	2,30	1,42	2,70
2 ^e injection I.-V.			<i>Penthiobarbital</i> (1 cg/kg)	<i>Chlorpromazine</i> (5 mg/kg)
Chiffres 30 minutes après (Cal/kg/H)	6,43	5,48	1,50	3,09

dans l'effet déprimant de l'anesthésie sur les processus thermorégulateurs la cause du refroidissement. Nous avons pu observer dans deux expériences différentes le même chien narcosé, alors qu'il présentait une température centrale très abaissée et au même niveau. Dans l'une de ces expériences, sa thermogénèse augmentait progressivement l'anesthésique se dissipant, dans l'autre et dans les mêmes conditions de réveil, l'injection de chlorpromazine stabilisait les échanges à un niveau très bas.

On peut donc conclure que l'abaissement de la température rectale du chien (tout au moins jusqu'à 27° C) ne semble pas affecter ses capacités thermogénétiques de réchauffement, par contre celles-ci sont nettement diminuées par la chlorpromazine chez le chien narcosé et refroidi.

*
* *
* *

On est donc en droit de penser que le 4560 R. P. possède une action propre. Deux hypothèses se présentent : ou bien il s'agit d'une sensibilisation aux effets de l'anesthésique, ou bien d'une action directe sur la thermogénèse de l'animal refroidi.

1° Action de sensibilisation.

COURVOISIER et collaborateurs (13) ont déjà signalé l'activité « potentialisatrice » de la chlorpromazine vis-à-vis des anesthésiques généraux et plus particulièrement des barbituriques. Dans le cas particulier où nous nous sommes placés, on ne peut guère parler de sensibilisation puisque le 4560 R. P. fut injecté bien longtemps après le barbiturique, non avant, et surtout à un moment où il se dissipait. On ne peut donc voir ici qu'une action renforçatrice. Il reste à savoir si cette action touche toutes les fonctions au même titre que l'anesthésique lui-même. Les animaux narcosés puis traités par la chlorpromazine dans les conditions que nous avons indiquées, ne retrouvent une activité consciente que très tardivement : deux heures environ. Cependant le réflexe cornéen qui existe à nouveau au moment de l'injection ne disparaît pas et les réflexes tendineux sont exagérés.

Nous avons pu vérifier les constatations de BIGELOW, SWAN (2, 60) qui, pour l'obtention de l'hypothermie profonde chez le chien, par bain glacé, insistent sur la nécessité de « réinjections de barbiturique dès que le frisson réapparaît ». En effet, si au moment où le frisson se manifeste, on injecte une nouvelle dose d'anesthésique (1 centigramme par kilo), le niveau des échanges reste bas comme après l'injection initiale (fig. 12 et tableau III) mais pour l'obtention d'une hypothermie profonde (20°) il faut, de loin en loin, injecter à nouveau du barbiturique et la moyenne utilisée est de l'ordre de sept à huit centigrammes par kilo. Le comportement des animaux ainsi refroidis semble d'ailleurs plus le fait de l'anesthésique que de l'hypothermie.

Il serait curieux que la chlorpromazine agissant sur le résidu des effets du barbiturique (l'animal est proche du réveil) renforce celui-ci au point de se comporter comme une quantité très importante d'anesthésique ou qu'elle sensibilise les centres nerveux à un effet narcotique en voie de disparition.

2° Action sur la thermogénèse de l'animal refroidi.

L'hypothèse d'un effet direct sur les processus thermogénétiques peut s'appuyer sur divers arguments. Dans d'autres

expériences, nous avons en effet mis en évidence une action de la chlorpromazine sur l'augmentation de la thermogénèse déclenchée, non plus par le froid mais par le vaccin T. A. B. (10). Chez le Chien le 4560 R. P. exerce une action antipyrétique très marquée vis-à-vis de ce type d'hyperthermie. Non seulement il ramène la température centrale à sa valeur normale

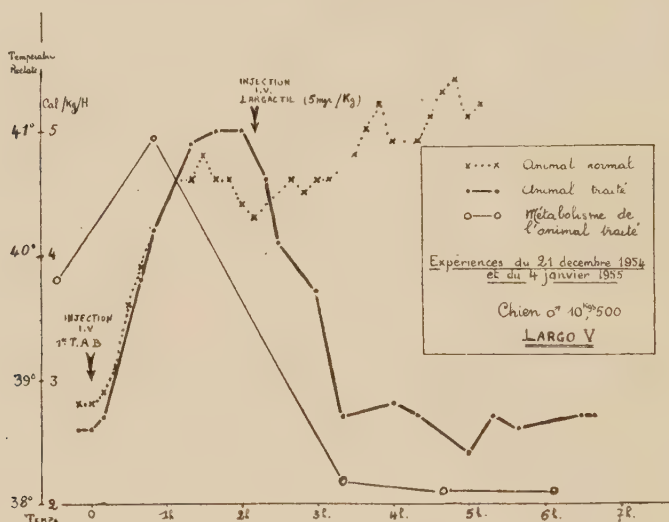


FIG. 13.

Hyperthermie par vaccin T. A. B. chez le Chien.

La chlorpromazine fait baisser la température rectale et ramène la calorification au niveau basal.

(dans une ambiance chaude) mais il abaisse le niveau des échanges augmenté par l'injection de vaccin et fait cesser le frisson qui l'accompagne toujours (fig. 13). On sait que ces hyperthermies relèvent d'un mécanisme central ; il s'agit donc, ici d'une action élective de la chlorpromazine sur ces mécanismes centraux. Il est permis de penser que cette augmentation de la production thermique diffère dans son déterminisme, de celle de l'animal éveillé soumis à un froid extérieur et où interviennent des phénomènes de sensibilité réflexe. Une possibilité d'intervention du 4560 R. P. sur les centres thermorégulateurs est donc à retenir. Cependant, si l'on veut comprendre

le mécanisme d'action de la chlorpromazine chez l'animal narcosé, dans le cas particulier qui nous occupe il faut se souvenir que cet animal est déjà refroidi et il est possible qu'à ce stade, les centres thermorégulateurs ne fonctionnent plus suivant les mêmes modalités que chez l'animal éveillé.

Il est classique de distinguer avec Ch. RICHET (58) des mécanismes réflexes et des mécanismes centraux dans la lutte contre le froid. En particulier, en ce qui concerne le frisson, on sait qu'il peut être déclenché par l'exposition des téguments au froid (frisson réflexe) et on admet aussi que le refroidissement local des centres thermorégulateurs peut produire un frisson dit « central ». Ne peut-on pas penser que la chlorpromazine agit seulement sur l'une de ces composantes de la thermorégulation, c'est-à-dire sur les processus dits centraux, ceux-ci n'étant mis en jeu que par un abaissement préalable de la température centrale de l'animal.

Nous avons essayé de réaliser une hypothermie sans aucune médication. Le chien dont on a détruit la moelle jusqu'à l'étage cervicale inférieur, se laisse assez facilement forcer par des froids intenses (-15°). Amené à une température rectale très basse (26°C), l'animal lutte encore, frissonne dans les territoires ayant conservé leur innervation (nuque et épaule) (8). Le frisson subsiste lorsque l'animal est placé dans une ambiance très chaude (caisse chauffante) alors que ses téguments ont retrouvé une température normale ou même supérieure. A ce moment, la température centrale étant encore peu modifiée, le frisson que l'on observe est donc, sans doute, un frisson central. Dans ces conditions l'injection de 4560 R. P. le supprime totalement. Toutefois le frisson réflexe demeure possible car en remettant l'animal en ambiance froide, nous avons pu le voir réapparaître immédiatement. Il ne s'agit pas alors d'une dissipation de la drogue puisque le retour en ambiance chaude le fait cesser à nouveau lorsque la température cutanée s'est relevée (fig. 14). Il y a ainsi, possibilité de dissocier par ce produit, les deux mécanismes : central et réflexe de lutte contre le froid ; la chlorpromazine agissant électivement sur la composante centrale du frisson sans doute identique à celle que déclenchent les vaccins hyperthermisants. Par contre,

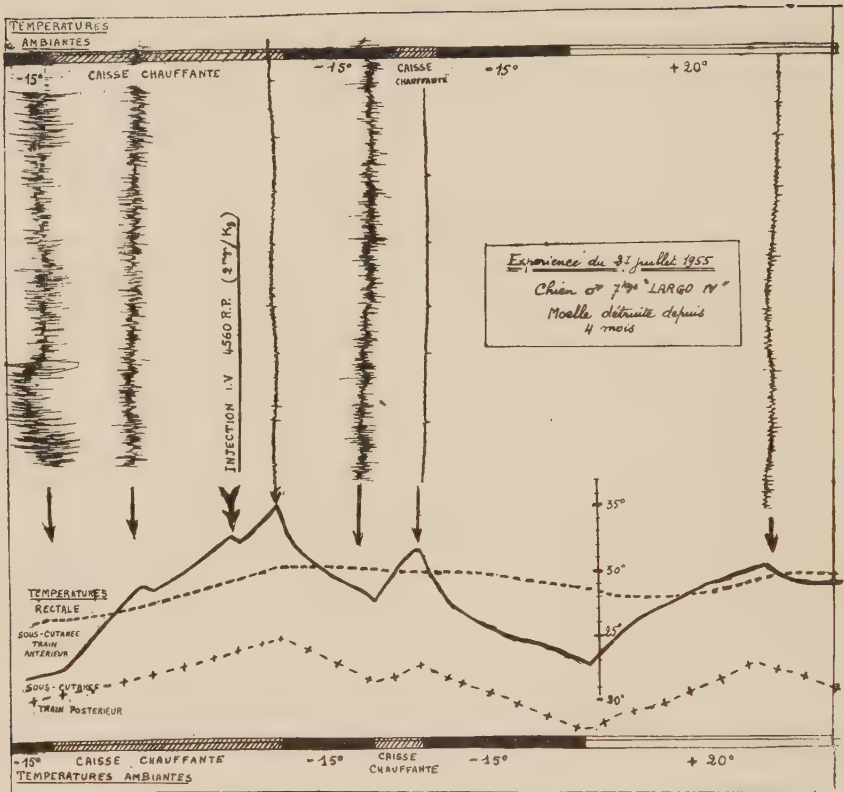


FIG. 14.

Chien à moelle détruite « forcé » sans médication.

Sous la caisse chauffante, il subsiste un frisson (central) qui cesse après injection de chlorpromazine; le frisson réflexe apparaît cependant par passage en ambiance froide et disparaît au chaud.

la composante réflexe échappe à l'action du produit aussi bien chez l'animal éveillé normal que chez l'animal refroidi sans narcose. Il est évidemment difficile de concevoir la persistance des phénomènes réflexes alors que les processus centraux semblent paralysés, mais peut-être y a-t-il lieu d'envisager une organisation centrale à plusieurs étages. Les réponses dites réflexes dont on sait la puissance et la finesse se montrent également les plus résistantes.

Chez des Chiens refroidis par la méthode de GIAJA (anoxie hypercapnique), remis à l'air libre et ayant retrouvé leurs capacités de lutte contre le froid, nous avons pu réaliser la même expérience de dissociation des réponses centrales et réflexes grâce au 4560 R. P. (fig. 15). On comprend donc que la chlorpromazine possède une action chez l'animal refroidi dans un premier temps à l'aide d'une anesthésie.

Ceci pose sous un nouveau jour le problème de l'évolution de la température et des échanges de l'animal anesthésié et soumis au froid. La remontée des échanges après la chute initiale est-elle due à la dissipation de l'anesthésique où à l'apparition des réactions centrales sous l'effet du refroidissement comme le prétend HEMINGWAY (28). Bien que nous n'ayons pas de preuves assez nombreuses, nous penchons pour la première hypothèse. Lorsque l'effet de l'anesthésique disparaît, la chlorpromazine bloque la composante centrale du frisson laissant subsister les réactions réflexes que le barbiturique ne contrôle plus. Si nous examinons en effet la figure 11, nous nous apercevons que le 4560 R. P. n'empêche pas totalement la remontée des échanges (dans des proportions minimales d'ailleurs) et secondairement ceux-ci se trouvent entraînés à la suite de l'hypothermie que ce produit permet d'obtenir.

*
* *

Ces résultats nous permettent d'expliquer, tout au moins en partie, l'intervention possible de la chlorpromazine chez l'animal anesthésié vis-à-vis de la lutte contre le froid dans le choc traumatique. Il est certain que chez l'animal narcosé

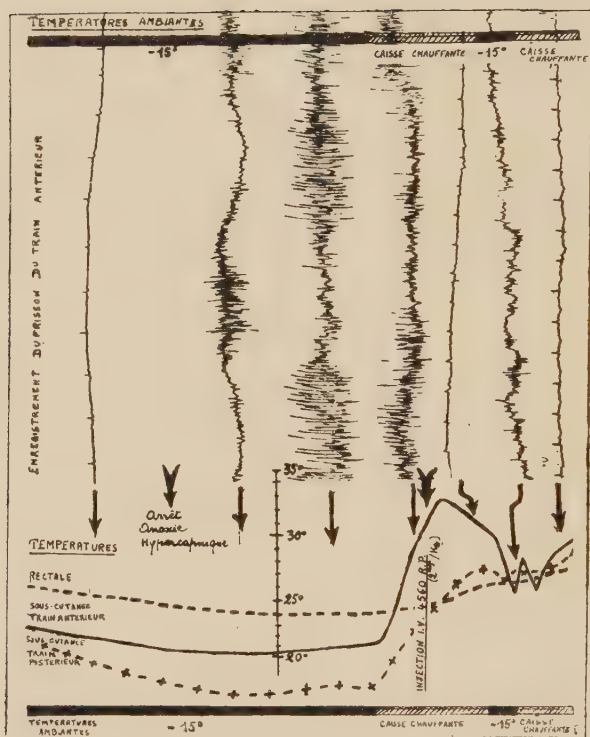


FIG 15.

Chien, « Hypo XXI », « forcé » par la méthode de GIAJA.

Le frisson réapparaît à l'air libre. Le réchauffement superficiel laisse subsister un frisson central bloqué par la chlorpromazine alors que la composante réflexe persiste.

qui a perdu déjà une grande partie de sa thermorégulation, le 4560 R. P. permet d'accélérer la chute de la température et d'entraver une partie des mécanismes de la thermogénèse. Ceux-ci sont d'ailleurs déjà paralysés à des degrés divers par le choc traumatique; le choc nerveux qu'il entraîne, entrave la régulation thermique comme beaucoup d'autres régulations. Il reste à savoir dans quelle mesure cet effet déprimant de la chlorpromazine, modeste vis-à-vis des deux autres facteurs, est capable d'expliquer la prolongation de la survie. Dans ces conditions bien particulières, l'augmentation de la thermolyse qu'entraîne la vaso-dilatation constitue, peut-être, la part la plus importante de la drogue dans son rôle favorisant vis-à-vis du refroidissement.

CONCLUSIONS

1° L'administration de chlorpromazine à des animaux narcosés non refroidis, ayant subi ou allant subir un choc traumatique expérimental sévère (technique de HERMANN et de JOURDAN) ne modifie en rien l'évolution du choc. Celui-ci évolue vers la mort d'une façon particulièrement rapide et on peut donc admettre que la chlorpromazine ne possède, par elle-même, aucune action protectrice ou curatrice vis-à-vis du choc traumatique expérimental.

2° Par contre, l'évolution est nettement ralentie lorsqu'un refroidissement énergique est associé à l'administration de la chlorpromazine. L'hypothermie profonde semble donc avoir une influence bénéfique sur la durée de survie au choc traumatique expérimental.

3° L'association penthiobarbital-chlorpromazine permet le refroidissement de l'animal en expérience. Celui-ci ne lutte que faiblement contre le froid ; le frisson en particulier est nul ou insignifiant.

4° La mise en veilleuse des mécanismes responsables de la thermorégulation chimique dans la zone de froid n'est pas due à l'action de la chlorpromazine. Le 4560 R. P. utilisé seul chez un animal normal est sans effet dans la lutte contre le froid. Il laisse en particulier, subsister intacte l'augmentation de la thermogénèse ainsi qu'en témoignent les mesures comparatives de la consommation d'oxygène chez l'animal non drogué et chez celui ayant reçu de la chlorpromazine, lorsqu'ils sont placés à basse température.

5° La diminution de la thermogénèse de réchauffement est par contre le fait des anesthésiques généraux. Il s'agit en l'occurrence d'un barbiturique (penthiobarbital sodique.) L'effet de ceux-ci est indiscutable et on sait qu'ils peuvent même ramener la consommation d'oxygène à la valeur du métabolisme de base, mais cette action est de courte durée. L'hypothermie profonde ne peut alors être obtenue que par la répétition des injections et au prix de doses généralement élevées.

6° Par contre, la chlorpromazine bloque la thermogénèse de réchauffement chez l'animal déjà refroidi sans doute par un mécanisme différent de celui du penthiobarbital. Si, au moment où les effets du barbiturique tendent à se dissiper, on associe la chlorpromazine, celle-ci prolonge les effets du penthiobarbital sur la thermorégulation et permet la réalisation plus facile d'une hypothermie profonde.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

Dr H. HERMANN.

Vu :

LE DOYEN,
H. HERMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 24 novembre 1955.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.

André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Les numéros entre parenthèses au début des références se rapportent aux pages où sont cités les auteurs.

- 1 (30). — BENELLI (C.), GEYER (A.) et ROUGIER (G.). — *J. de Physiol.*, 1953, **45**, 31.
- 2 (47, 62, 65). — BIGELOW (W. G.), LINDSAY (W. L.) et GREENWOOD (W. F.). — *Ann. of Surg.* 1950, **132**, 849.
- 3 (57). — BIGELOW (W. G.). — *Am. J. Physiol.*, 1950, **160**, 125.
- 4 (51). — BRUNAUD (M.). — *Rev. Path. Gén. et comparée*, 1955, **55**, 892.
- 5 (30). — CAHN (J.), DUBRASQUET (M.), GEORGES (G.) et PIERRE (R.). — *Anesth. et Anal.*, 1954, **11**, 554.
- 6 (26). — CASSIDY, DWORKIN et FINEY. — *Amer. J. Physiol.*, 1925, **73**, 417.
- 7 (47-53). — CHATONNET (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 1181 et 1538.
- 8 (67). — CHATONNET (J.). — *J. de Physiol.*, 1951, **43**, 678.
- 9 (49). — CHATONNET (J.) et TANCHE (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 716.
- 10 (66). — CHATONNET (J.) et TANCHE (M.). — *C. R. Soc. Biol.* 1955, **149**, 950.
- 11 (32). — CIER (J.-F.) et TANCHE (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 361.
- 12 (36). — CIER (J.-F.) et TANCHE (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 1834.
- 13 (27, 29, 46, 53, 54, 65). — COURVOISIER (S.), FOURNEL (J.), DUCROT (R.), KOLSKY (M.) et KOETSCHET (P.). — *Arch. Intern. Pharm. Thérap.*, 1953, **92**, 305.
- 14 (46). — D'ARSONVAL, cité par MORAT et DOYON. — *Traité de Physiologie*. Masson, Paris, 1899.
- 15 (25). — DECOURT (Ph.), BRUNAUD (M.) et BRUNAUD (S.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1602.
- 16 (46, 54). — DECOURT (Ph.), BRUNAUD (M.) et BRUNAUD (S.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1605.
- 17 (22). — EULER (U. S. von). — *Z. Vitam. Horm. Fermentforsch.*, 1948-1949, **2**, 596.
- 18 (26). — FLACKE, MULKE, SCHULTZ. — *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1953, **4**.
- 19 (29). — FOURNEL (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 561.
- 20 (29). — FREEMANN (N. E.), SCHAFER (S. A.), SCHECTER (A. E.) et HOLLING (H. E.). — *J. Clin. Invest.*, 1938, **17**, 359.
- 21 (23). — GAUJARD (R.). — Thèse Lyon, 1946.
- 22 (26). — GIAJA (J.). — *Biologie Médicale*, 1953, **42**, 545.
- 23 (46-54). — GIAJA (J.) et MARKOVIC-GIAJA (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 842.
- 24 (46). — GIAJA (J.). — *Rev. Path. Gén. et comparée*, 1955, **55**, 690.
- 25 (27). — GOSSET (J.). — *Journées transfusionnelles*, Genève, 1953.
- 26 (23-29). — GUÉRIN (L.). — Thèse Lyon, 1949.
- 27 (46). — HALPERN (B. N.) et LIAKOPOULOS (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 955.

- 28 (47, 62, 69). — HEMINGWAY (A.). — *Amer. J. Physiol.*, 1941, **134**, 350.
- 29 (40). — HERMANN (H.). — *Journées médicales niçoises*, 1954.
- 30 (23). — HERMANN (H.), JOURDAN (F.), LAFLAQUIÈRE (J.) et MAITRE (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 58.
- 31 (53). — HIEBEL (G.) BONVALLET (M.) et DELL (P.). — *Sem. Hop. de Paris*, 1954, **30**, 2346.
- 32 (29). — HOLTZ (P.) cité par MARQUARDT (P.), 47.
- 33 (25). — HUGUENARD (P.). — *Anesth. et Anal.*, 1954, **11**, 584.
- 34 (29, 62). — JAULMES (C.). — *Journées transfusionnelles Genève*, 1953, **1**, 56.
- 35 (25, 53). — JOURDAN (F.), DUCHÊNE-MARULLAZ (F.) et BOISSIER (P.). — *Revue lyonnaise de Médecine*, 1955, **4**, 9.
- 36 (53). — JOURDAN (F.), DUCHÊNE-MARULLAZ (F.) et BOISSIER (P.). — *Arch. Intern. Pharm. Thérap.*, 1955, **101**, 253.
- 37 (39). — JOURDAN (F.), DUCHÊNE-MARULLAZ (F.) et BOISSIER (P.). — *Thérapie* (sous presse).
(Communication personnelle.)
- 38 (39). — JOURDAN et DUCHÊNE-MARULLAZ (F.). — *Arch. Intern. Pharm. Thérap.* (sous presse).
(Communication personnelle.)
- 39 (47). — JUVENELLE (A. A.), LIND (J.), WIGELIUS (C.). — *Amer. Heart J.*, 1954, **47**, 692.
- 40 (24). — KAYSER (Ch.) et HIEBEL (G.). — *Presse Médicale*, 1952, **60**, 1699.
- 41 (24, 25). — LABORIT (H.). — *Réaction organique à l'agression et choc*. Masson, Paris, 1952.
- 42 (26). — LABORIT (H.). — *Revue du Corps de Santé Militaire*, 1953, **9**, 17.
- 43 (46). — LABORIT (H.). — *Presse Médicale*, 1951, **59**, 1329.
- 44 (25). — LABORIT (H.), HUGUENARD (P.) et ALLUAUME (R.). — *Presse Médicale*, 1952, **60**, 206.
- 45 (23, 39). — LAFLAQUIÈRE (J.). — Thèse Lyon, 1942.
- 46 (23, 39). — MAITRE (P.). — Thèse Lyon, 1942.
- 47 (59). — MALMEJAC (J.), CHARDON (G.) et NEVERRE (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 1243 et 1397.
- 48 (29). — MARQUARDT (P.). — *Journées transfusionnelles Genève*, 1953, **2**, 140.
- 49 (23). — MASBERNARD (A.). — Thèse Lyon, 1952.
- 50 (26). — NICLOUX (M.). — *L'oxyde de carbone et l'intoxication oxycarbonée*, Paris, 1925.
- 51 (23). — PAZAT (P.). — Thèse Lyon, 1951.
- 52 (30). — POCIDALO (J. J.) et TARDIEU (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 452.
- 53 (46, 54, 55). — POPOVIC (V.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 845.
- 54 (30). — REILLY (J.) et TOURNIER (P.). — *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1953, **137**, 385.
- 55 (29). — REMINGTON (J. W.), HAMILTON (W. F.), BOYD (J. H.), HAMILTON jr (W. F.) et CADDELL (H. M.). — *Amer. J. Physiol.*, 1950, **16**, 116.
- 56 (29). — REMINGTON (J. W.), WHEELER (N. C.), BOYD (G. H.) et CADDELL (H. M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1948, **69**, 150.
- 57 (25). — REUSE (J. J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 192.
- 58 (46, 67). — RICHEL (Ch.). — *Dictionnaire de Physiologie*. Alcan, Paris, 1897.
- 59 (47). — SIMPSON (S.). — *Proc. Physiol. Soc.* 1902, **28**, 37.
- 60 (47, 65). — SWAN. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1954, **85**, 596.
- 61 (62). — TANCHE (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1955 (sous presse).
- 62 (57). — TANCHE (M.) et KLEPPING (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1955 (sous presse).
- 63 (29). — WIGGERS (H. C.), INGRAHAM (R. C.), ROEMHILD (F.) et GOLDBERG (H.). — *Amer. J. Physiol.*, 1948, **153**, 511.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

La chlorpromazine dans le choc traumatique.

INTRODUCTION	23
CHAPITRE PREMIER. — La chlorpromazine dans les états de choc	28
CHAPITRE II. — Recherches personnelles	32

DEUXIÈME PARTIE

La chlorpromazine dans l'hypothermie expérimentale.

INTRODUCTION	45
CHAPITRE PREMIER. — La chlorpromazine et la lutte contre le froid	49
CHAPITRE II. — Les anesthésiques généraux et la lutte contre le froid ..	56
CHAPITRE III. — L'association anesthésique-chlorpromazine dans la lutte contre le froid. — Discussion	61
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	75

Imprimerie Emmanuel VITTE
177, Avenue Félix-Faure
- LYON -
51379
